

JP 4041423 A 19920212 JP 90149275 A 19900607 199213 B

Priority Applications (No Type Date): JP 90149275 A 19900607

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 4041423 A 8

Abstract (Basic): JP 4041423 A

System (TTS) comprises thermoresponsive hydrogel film to control drug release. Method for percutaneous admin. comprising on-off controlling system (on: stationary flow; off: little or no flow) to transport drugs to the blood circulation is also claimed.

Hydrogel film is pref. a water-insol. polymer and contains a cpd. of formula (I) and/or a cpd. of formula (II), where R1 = H or methyl; R2, R3 = H or lower alkyl; R2 and/or R3 = lower alkyl; and A = (CH2)n (where n = 4-6) or (CH2)O(CH2)2.

USE/ADVANTAGE - Drug release is automatically controlled by the environment temp.. This is applicable to intelligent preps..

In an example N-isopropylacrylamide (3.0g), butyl methacrylate (0.158g), ethylene glycol dimethacrylate (0.0288g) and tert.-butyl-peroxy-2-ethyl hexanoate (0.009g) were dissolved in 1,4-dioxane (3ml), bubbled with N2 for 10 mins., poured into the space (0.05-0.5mm) between two glass plates and reacted at 80 deg.C for 12 hrs. to give a gel film. This was washed with MeOH (water/MeOH=1/1), then water to give a hydrogel film (butyl methacrylate 5 wt.%, ethylene glycol dimethacrylate 1 wt.%, N-isopropylacrylamide 94 wt.%). Glass cell filled with nitroglycerin suspension was sealed with a hydrogel film and then placed on the hairless abdomen of a rabbit. Blood level of nitroglycerin was measured by HPLC or ECD gas chromatography. The on-off switch for drug release worked well in the range between 22 and 32 deg.C at 6 hr. intervals.

Dwg.0/0

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報(A) 平4-41423

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 9/70

識別記号

3 4 3

3 5 3

3 5 9

庁内整理番号

7038-4C

7038-4C

7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全8頁)

⑯ 発明の名称 経皮吸収製剤及び経皮投与法

⑰ 特 願 平2-149275

⑱ 出 願 平2(1990)6月7日

⑲ 発 明 者 岡 野 光 夫 千葉県市川市国府台6-12-12

⑲ 発 明 者 桜 井 靖 久 東京都杉並区永福3-17-6

⑲ 発 明 者 池 田 浩 一 群馬県高崎市岩鼻町239

⑲ 出 願 人 学校法人東京女子医科大学 東京都新宿区河田町8-1

⑲ 出 願 人 日本化学株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号

⑲ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外2名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

経皮吸収製剤及び経皮投与法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 放出制御膜に温度応答性ハイドロゲル膜を用いることを特徴とする経皮吸収製剤。

(2) 前記温度応答性ハイドロゲル膜が、式(I)で示される化合物及び／又は式(II)で示される化合物



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはメチル基、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一であっても異っていても良いが、少なくともいずれか一方は低級アルキル基を示す。)



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子またはメチル基、Aは $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ でnは4～6または $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ 、 $\text{O---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ を示す。)

を主成分として用いて得られる水に不溶性の重合体であることを特徴とする請求項1記載の経皮吸収製剤。

(3) 請求項1又は2記載の経皮吸収製剤を用いて、温度変化によって薬物を $\text{on-off}$ 投与し、 $\text{on}$ 投与期間は定常状態流量で、 $\text{off}$ 投与期間はより小さい定常状態流量あるいは実質的に流量ゼロで、皮膚を通して該薬物を血液循環系に送達させることを特徴とする経皮投与方法。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、薬物の経皮投与方法及び該方法に用いる経皮吸収製剤に関するものであり、特に、温

## 特開平4-41423 (2)

度変化に対して可逆的に形態変化する温度応答性  
 ハイドロゲル膜を用いて薬物の透過あるいは放出  
 を温度によって制御し、薬物を必要な時に必要な  
 期間経皮的に血液循環系に送達させ、必要でない  
 時には必要でない期間経皮投与を休止させること  
 を特徴とする該方法及び該製剤に関するものである。

## 〔従来の技術〕

従来、皮膚を通して薬物を定常状態流量で血液  
 循環系に送達させる方法はすでに公知である。

例えば、現在市販されている薬物の経皮的投与  
 製品の概観が、文献「経皮吸収製剤とそのメカニ  
 ズム」、薬局、33巻、9号、1293～1300頁、1988  
 年に記載されている。ここに示されているよう  
 に、種々のタイプの経皮吸収製剤が市販されて  
 おり、薬物を定常状態流量で24時間以上血液循環  
 系へ送達することができる。例えば、Transderm-

ニトログリセリンの長期投与により耐性が発現す  
 ることが問題視されている。

## 〔課題を解決するための手段〕

上記課題を解決するためには、薬物が作用を発  
 現する血中濃度を任意の時間維持する投与期間  
 (on投与期間)と、薬物の血中濃度が任意の時間  
 消失し続ける投与期間(off投与期間)をリサイク  
 ルさせるように投与計画をたてること望ましい。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意  
 研究の結果、温度応答性ハイドロゲル膜を用いる  
 ことにより、このような投与計画を達成すること  
 が可能となることを見出した。

即ち、本発明者らは、例えば後記する式(I)  
 で示される化合物及び/又は式(II)で示される  
 化合物を主成分として用いて得られる水に不溶性  
 の重合体であるハイドロゲルが相転移温度を持ら  
 ず、その温度以下からその温度以上、または

Nitro® (Alza社-Ciba-Geigy社製)は、被覆膜、  
 薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着層の4層からなり、  
 放出制御膜によって薬物貯蔵層中のニトログリセ  
 リンの放出が定常状態流量になるように制御され  
 ている。このTransderm-Nitro® 10を左胸部に2  
 枚貼布した場合平均血漿中ニトログリセリン濃度  
 は24時間にわたり200～300pg/mlに一定に保たれ  
 る。

## 〔発明が解決しようとする課題〕

これらの経皮吸収製剤の根本的な限界は、投与  
 期間中定常流量で血液循環系に薬物を供給するこ  
 とのみを目的として設計されていることである。  
 すなわち、定常流量で長期間薬物を投与し続ける  
 ことによって副作用を発現してしまう場合がある。

例えば、「経皮吸収硝酸薬の使い方—耐性の発  
 現とその対策—」、ファルマシア、24巻、1号、  
 699～702頁、1981年に記載されているように、

その逆に温度を変化させることによって形態変化  
 をすること、即ち「温度応答性」を有しているこ  
 とに着目して、これらのハイドロゲルの薬物の  
 on/off投与制御膜としての利用を鋭意検討した結  
 果、該ハイドロゲル膜の相転移温度以下では薬物  
 は透過し、相転移温度以上では薬物の透過は抑制  
 され、繰り返しの温度変化によってもその挙動は  
 変わらないことが判明した。

本発明はかかる知見に基づいて完成されたもの  
 である。

即ち、本発明は、

(1) 放出制御膜に温度応答性ハイドロゲル膜を  
 用いることを特徴とする経皮吸収製剤、

(2) 上記(1)記載の経皮吸収製剤を用いて、温  
 度変化によって薬物をon/off投与し、on投与期間  
 は定常状態流量で、off投与期間はより小さい定  
 常状態流量あるいは実質的に流量ゼロで、皮膚を

## 特開平4-41423 (3)

通して該薬物を血液循環系に送達させることを特徴とする経皮投与方法、  
に関する。

本発明において、「温度応答性ハイドロゲル膜」とは、相転移温度以下では水を吸収して膨潤し、相転移温度以上では水を放出して収縮することができる膜をいう。この膨潤と収縮の挙動は水の存在下で可逆的に起こる。さらに、この可逆的変化は表面律速であるため速やかな変化を行なわせることができる。

本発明の経皮吸収製剤は、前記文献に記載されているような従来から知られている種々のタイプのいずれであってもよく、それら製剤の構成要素として含まれる放出制御膜（名称は異っても、実質的に薬物を貯蔵する層と皮膚との間に介在し、その膜を通過して該薬物が皮膚に達することになる膜は全て含む。）として温度応答性ハイドロゲ

ル膜を使用するものであればよい。

本発明における経皮吸収製剤の構成としては、通常、被覆膜、薬物貯蔵層、温度応答性ハイドロゲル膜、粘着層の4層を含む。被覆膜としては、薬物または薬物貯蔵層中の内容物の不透過性をそなえた膜であれば何でもよく、例えばアルミニウム箔などが挙げられる。薬物貯蔵層としては、薬物が飽和濃度で所定時間維持できる水あるいは水系であればよく、例えば飽和濃度以上の薬物が、又は、飽和濃度以上の薬物を有する担体があるいは水系の溶剤に分散した液状又はゲル状のものが望ましい。温度応答性ハイドロゲル膜としては、例えば下記のパロゲル膜が使用できる。粘着層はハイドロゲル膜と皮膚を粘着させるためのものであり、例えば、皮膚低刺激性のシリコン系低圧粘着剤を挙げることができる。

該温度応答性ハイドロゲル膜の代表的な例とし

ては、式（I）で示される化合物及び／又は式（II）で示される化合物



（式中、 $\text{R}_1$  は水素原子またはメチル基、 $\text{R}_2$  及び  $\text{R}_3$  は水素原子又は低級アルキル基を示し、好ましくは、 $\text{R}_2$  は水素原子、メチル基またはエチル基、 $\text{R}_3$  はメチル基、エチル基またはプロピル基であり、 $\text{R}_2$  及び  $\text{R}_3$  は同一であっても異っていても良いが、少なくともいずれか一方は低級アルキル基を示す。）



（式中、 $\text{R}_1$  は水素原子またはメチル基、A は  $-(\text{CH}_2)_n-$  で  $n$  は 4～6 または  $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$  を示す。）

を主成分として用いて得られる水に不溶性の重合体を挙げるることができる。

かかる重合体は、上記式（I）で示される化合物及び／又は式（II）で示される化合物の重合体又はこれら化合物と他の共重合しうる単量体との共重合体であって、水に不溶性のものである。

式（I）又は式（II）で示される化合物としては、具体的には、 $\text{N}$ - $\gamma$ -プロピルアクリルアミド、 $\text{N}$ - $\gamma$ -プロピルメタクリルアミド、 $\text{N}$ -イソプロピルアクリルアミド、 $\text{N}$ -イソプロピルメタクリルアミド、 $\text{N}$ -エチルアクリルアミド、 $\text{N}$ - $\gamma$ -ジエチルアクリルアミド、 $\text{N}$ -エチルメタクリルアミド、 $\text{N}$ - $\gamma$ -ジメチルアクリルアミド、 $\text{N}$ - $\gamma$ -ジメチルメタクリルアミド、 $\text{N}$ -アクリロイルピロリジン、 $\text{N}$ -メタクリロイルピロリジン、 $\text{N}$ -アクリロイルピペリジン、 $\text{N}$ -メタクリロイルピペリジン、 $\text{N}$ -アクリロイルモルホリン等を

## 特開平4-41423 (4)

あげることができる。

また、上記した単量体と共重合可能な単量体としては、親水性単量体及び疎水性単量体等があげられ、それら一種以上の単量体を使用することができる。具体的には親水性単量体として、例えばアクリルアミド、メタクリルアミド、 $\beta$ -メチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、各種メトキシポリエチレングリコールメタクリレート、各種メトキシポリエチレングリコールアクリレート、 $\beta$ -ビニル- $\gamma$ -ピロリドン、アクリル酸、メタクリル酸、ビニルスルホン酸、アリルスルホン酸、メタクリルスルホン酸、スチレンスルホン酸、 $\gamma$ -アクリルアミド- $\gamma$ -フェニルプロパンスルホン酸、 $\gamma$ -アクリルアミド- $\gamma$ -メチル-

クリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -オクチルメタクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -オクチルアクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -ドデシルアクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -ドデシルメタクリルアミド等の $\beta$ -アルキル(メタ)アクリルアミド誘導体、 $\beta$ , $\beta$ -ジグリシジルアクリルアミド、 $\beta$ , $\beta$ -ジグリシジルメタクリルアミド、 $\beta$ -( $\beta$ -グリシドキシブチル)アクリルアミド、 $\beta$ -( $\beta$ -グリシドキシブチル)メタクリルアミド、 $\beta$ -( $\beta$ -グリシドキシペンチル)アクリルアミド、 $\beta$ -( $\beta$ -グリシドキシヘキシル)アクリルアミド等の $\beta$ -( $\omega$ -グリシドキシアルキル)(メタ)アクリルアミド誘導体、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ラウリルアクリレート、 $\gamma$ -エチルヘキシルメタクリレート、グリシジルメタクリレート等の(メタ)アクリレート誘導体、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、酢酸ビニ-

ル、プロパンスルホン酸等の酸及びそれらの塩、 $\beta$ , $\beta$ -ジメチルアミノエチルメタクリレート、 $\beta$ , $\beta$ -ジエチルアミノエチルメタクリレート、 $\beta$ , $\beta$ -ジメチルアミノエチルアクリレート、 $\beta$ , $\beta$ -ジメチルアミノプロピルメタクリルアミド、 $\beta$ , $\beta$ -ジメチルアミノプロピルアクリルアミド等のアミン及びそれらの塩等、各種アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、アクリロニトリル、酢酸ビニル、グリシジルメタクリレート等が挙げられ、これらを共重合により導入して、必要によりそれを加水分解して親水性を賦与することもできる。疎水性単量体としては、例えば、 $\beta$ - $\gamma$ -ブチルアクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -ブチルメタクリルアミド、 $\beta$ -( $\beta$ -ブチル)アクリルアミド、 $\beta$ -( $\beta$ -ブチル)メタクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -ヘキシルアクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -ヘキシルメタクリルアミド、 $\beta$ - $\gamma$ -オクチルア-

ル、塩化ビニル、エチレン、プロピレン、ブテン等のオレフィン類、スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、ブタジエン、イソブレン等をあげることができる。

上記した単量体の重合体で水に不溶性の重合体を得る方法としては、重合時に不溶化する方法と重合後の処理で不溶化する方法がある。具体的には、分子中に少なくとも二個以上の二重結合を有する架橋性単量体と共重合する方法(第1の方法)、 $\beta$ -アルコキシメチル(メタ)アクリルアミド誘導体と共重合する方法(第2の方法)、重合体中に水酸基あるいはアミノ基等が存在する場合には、それらとエピクロルヒドリン等の多官能性化合物を反応させて架橋させる方法(第3の方法)等をあげることができる。最終的に得られる重合体が水に不溶性となる方法であればいずれの方法でも

## 特開平4-41423(5)

よい。

より具体的には、第1の方法では架橋性単量体として、例えばH,H'-メチレンビスアクリルアミド、H,H'-ジアリルアクリルアミド、トリアリルホルマール、H,H'-ジアクリロイルイミド、H,H'-ジメタクリロイルイミド、エチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、各種ポリエチレングリコールジアクリレート、各種ポリエチレングリコールジメタクリレート、プロピレングリコールジアクリレート、プロピレングリコールジメタクリレート、各種プロピレングリコールジアクリレート、各種プロピレングリコールジメタクリレート、1,3-ブチレングリコールジアクリレート、1,3-ブチレングリコールジメタクリレート、1,4-ブチレングリコールジメタクリレート、グリセロールジメタク

第3の方法では、アミノ基は共重合により容易に導入できるが、水酸基の場合には、ヒドロキシエチルメタクリレート等との共重合または酢酸ビニル等を共重合で導入した後加水分解して導入し、これらアミノ基又は水酸基とエピクロルヒドリン等の多官能性化合物とを塩基性物質の存在下に反応させて不溶化する。

式(I)で示される化合物及び/又は式(II)で示される化合物は、重合させる全単量体中50モル%以上用いるのが好ましく、特に75モル%以上用いるのが好ましい。

上記した方法に従って本発明に使用できるゲル膜を得るための具体的な重合方法として、単量体を溶媒で希釈せずそのまま型板に流し込んで重合させる方法、単量体を溶かし込んだ溶剤を型板に流し込んで重合させる方法、単量体あるいは単量体の溶け込んでいる溶剤に不溶な膜状物質に含浸

リレート、ネオペンチルグリコールジメタクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、トリメチロールエタントリメタクリレート、トリメチロールエタントリアクリレート、テトラメチロールメタンテトラメタクリレート、テトラメチロールメタントリアクリレート、ジビニルベンゼン、ジアリルフタレート等を使用できる。

第2の方法でのH-アルコキシメチル(メタ)アクリルアミド誘導体としては、例えばH-メチロール(メタ)アクリルアミド、H-メトキシメチル(メタ)アクリルアミド、H-エトキシメチル(メタ)アクリルアミド、H-イソプロトキシメチル(メタ)アクリルアミド、H-tert-ブトキシメチル(メタ)アクリルアミド等を使用できる。

させ重合させる方法あるいはグラフト重合させる方法等があげられる。その際、重合を開始させる方法としては、加熱のみによっても行ないうるが通常、重合開始剤を使用した方が良好な結果が得られる。重合開始剤としては、ラジカル重合を開始する能力を有するものであれば制限はなく、例えば、無機過酸化物、有機過酸化物、それらの過酸化物と還元剤との組合せ及びアゾ化合物などがある。具体的には、過硫酸アンモニウム、過硫酸カリウム、過酸化水素、tert-ブチルパーオキシド、ベンゾイルパーオキシド、tert-ブチルパーオキシ-2-エチルヘキサノエート、過安息香酸ブチル等があり、それらと組合せる還元剤としては亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、鉄、銅、コバルトなどの塩、アニリン等の有機アミン等をあげることができる。アゾ化合物としては、アゾビスイソブチロニトリル、2,2'-アゾビス-1-アミジ

## 特開平4-41423 (6)

ノプロパン塩酸塩、2,2'-アソビス-2-(4-ジメチルバレロニトリル等を使用することができる。これらの重合開始剤の添加量は通常のラジカル重合で採用される範囲で充分であり、例えば単量体当り0.01~5重量％、好ましくは0.05~2重量％の範囲である。

このようにして得られるゲル膜を、未反応物が溶けなおかつ水と相溶性のある溶剤で洗浄した後、水で十分に置換してハイドロゲル膜を得ることができる。本発明で使用するハイドロゲル膜の厚さは好ましくは0.01~1.0 mmであり、特に好ましくは0.05~0.5 mmの範囲である。相転移温度以上の温度におけるハイドロゲル膜1 g中に含まれる水の量は0.1~0.6 gが好ましい。

さらに、本発明に用いられる薬物は、皮膚を透過するものであれば何でもよく、例えばニトログリセリンを初め明酸イソソルビド、ニフェジピン、

さらに、本発明において使用するハイドロゲル膜の相転移温度以下のある温度における薬物の透過性は、式(I)又は式(II)で示される化合物の種類、共重合させる単量体の種類または組成比、架橋剤の種類または組成比によって自由に変えることができる。例えば、実施例1のハイドロゲル膜では、22℃におけるニトログリセリンの透過係数が $4.0 \times 10^{-8}$  cm/secであり、実施例2のハイドロゲル膜では、ニトログリセリンの透過係数が22℃において $1.1 \times 10^{-8}$  cm/secであった。また、これらのハイドロゲル膜の相転移温度以上の温度(32℃)では、薬物の透過量は実質的にゼロであった。

薬物の皮膚に対する透過係数は、動物種、年齢あるいは年齢、部位等によって異なるため、ある特定の制御をしない膜から薬物を皮膚を通して血液循環系へ送達させようとする薬物の血中濃度に

サルブタモール等があげられる。

本発明の経皮吸収製剤を使用する場合、変化させる温度が高すぎると皮膚が熱傷を起こし、低すぎると凍傷を起こしてしまうため、ハイドロゲル膜の相転移温度は、皮膚が熱傷を起こす温度以下であり、皮膚が凍傷を起こす温度以上であることが必要となる。すなわち、本発明で用いられるハイドロゲル膜の相転移温度は、具体的には、0℃~50℃の範囲であり、好ましくは10℃~31℃、さらに好ましくは20℃~32℃の範囲である。

本発明において用いるハイドロゲル膜の相転移温度は、式(I)又は式(II)で示される化合物の種類、共重合させる単量体の種類または組成比、架橋剤の種類または組成比によって自由に変えることができる。例えば、以下に示す実施例1のハイドロゲル膜の相転移温度は26℃であり、実施例2のハイドロゲル膜の相転移温度は23℃である。

個体差を生じてしまう。

すなわち、膜に対する薬物の透過係数をP(膜)とし、投与させたい動物種の皮膚に対する透過係数をP(皮膚)とし、膜から皮膚を通して放出させる正味の透過係数をP(正味)とすると次の関係式が成立するため、

$$\frac{1}{P(\text{正味})} = \frac{1}{P(\text{皮膚})} + \frac{1}{P(\text{膜})} \quad (1)$$

ある特定の制御をしない膜を用いると薬物の血中濃度は皮膚の透過係数が関わってくるため個体差が生じる。

本発明の経皮吸収製剤を用いての0.1経皮投与期間あるいは0.11経皮投与期間において、上記個体差を少なくあるいはなくするためには次の条件を満足させるよう特定の制御を加えて設計するのが好ましい。

$$\frac{P(\text{正味})}{P(\text{膜})} \times 100 \geq 50\% \quad (2)$$

すなわち、個体差を少なくするため膜透過の経皮投与系にするためには (2) 式の条件を 50~100% 好ましくは 70~90% にすることが望まれる。

(2) 式の条件は、式 (I) 又は式 (II) で示される化合物の種類、共重合させる単量体の種類又は組成比、架橋剤の種類又は組成比を適宜選ぶことにより満足させることができる。

本発明において、上記条件のごとく設計したハイドロゲル膜を有する経皮吸収製剤を用いて薬物の経皮的  $0.1$  投与を試みたところ、 $0.1$  投与期間はある一定の血中薬物濃度が得られ、 $0.1$  投与期間は血中薬物濃度は消失することを個体差少なく達成できることが判明した。

本発明の経皮吸収製剤は、皮膚に、経皮吸収製剤（例えば被覆膜、薬物貯留層、温度応答性ハイドロゲル膜、粘着層がこの順で設けられているもの）を粘着層を皮膚に接触させることにより投与

スでパブリックした後、 $0.15 \sim 0.5$  mm のスペースを挟んだガラス板の間に挟み込みオープンで 11 で、12 時間反応させてゲル膜を得た。これをメタノール、水-メタノール (1 対 1)、水で各 2 日間洗浄してブチルメタクリレート 5 重量%、エチレングリコールジメタクリレート 1 重量%、 $\gamma$ -イソプロピルアクリルアミド 1 重量% の組成の共重合体のハイドロゲルを得た。ジャケット付 2 チャンバーセルにこのハイドロゲル膜を挟み、それぞれのチャンバーにリン酸緩衝液を入れた後、一方のチャンバーにニトログリセリンを入れ飽和させた。もう一方のチャンバーから経時的にサンプリングし、ニトログリセリンの濃度を HPLC によって測定した。温度を  $12^\circ\text{C}$  と  $22^\circ\text{C}$  で段階的に変化させた時のニトログリセリンの累積透過量の経時変化を図 1 に示す。日本白色標準ウサギ（雄、14 週齢、 $2.1 \sim 2.5$  kg）をベントバルビタール麻

#### 特開平 4-41423 (7)

して使用する。温度変化による薬物の  $0.1$  投与は、例えば、冷却装置等を用い、外部から温度を必要期間制御することにより行なうことができる。

#### 【発明の効果】

本発明の経皮吸収製剤及びそれを用いた方法により、外部温度変化に応答して薬物の経皮投与を個体差少なく  $0.1$  制御することが可能になり、薬物の投与期間の自動化製剤、外部刺激に応答するインテリジェント化製剤に利用が可能である。

#### 【実施例】

次に実施例によって本発明を詳細に説明する。

#### 実施例 1

$\gamma$ -イソプロピルアクリルアミド 3.0 g とブチルメタクリレート 0.15 g とエチレングリコールジメタクリレート 0.02 g と 1- $\alpha$ -ブチルパーオキシ 2-エチルヘキサノエート 0.002 g を 1,4-ジオキサン 3 ml に溶解させ、10 時間  $N_2$  ガ

ス下、背位固定し、腹部をバリカンで刈毛した後、剃刀で注意深く剃毛した。そこへ上記ハイドロゲル膜を介してニトログリセリン懸濁液を入れたジャケット付ガラスセルを貼りつけた。カテーテルを挿入した大動脈から 1~3 ml の血液を経時的に採取し、HPLC または ECD ガスクロマトグラフィーで血液ニトログリセリン濃度を測定した。6 時間  $12^\circ\text{C}$ 、6 時間  $22^\circ\text{C}$  にした時の血液ニトログリセリン濃度プロファイルを図 2 に示す。

#### 実施例 2

$\gamma$ -イソプロピルアクリルアミド 3.0 g とブチルメタクリレート 0.24 g、エチレングリコールジメタクリレート 0.02 g、1- $\alpha$ -ブチルパーオキシ 2-エチルヘキサノエート 0.001 g を 1,4-ジオキサン 3 ml に溶解し、実施例 1 と同様に重合し、製膜、洗浄してブチルメタクリレート 7.5 重量%、エチレングリコールジメタクリレ



特開平4-41423 (8)

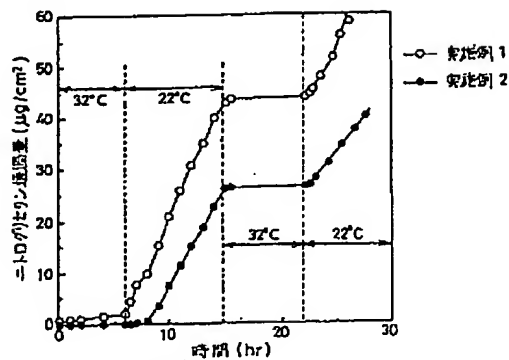
ート1重量%、N-イソプロピルアクリルアミド  
91.5重量%の組成の共重合体のハイドロゲル膜を  
得た。これを実施例1と同様に評価した結果を図  
1および図2に示す。

#### 実施例3～4

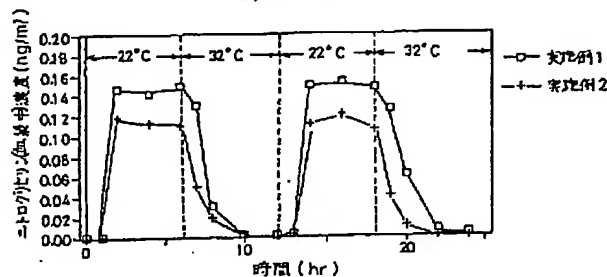
実施例1においてN-イソプロピルアクリルア  
ミドの代りにそれぞれN-アクリロイルピペリジ  
ン(実施例3)又はN-アクリロイルモルホリン  
(実施例4)を用いる他は実施例1と同様にして  
試験を行った所、得られたゲル膜は、いずれの場  
合も温度応答性を有しており、いずれの場合も薬  
物のon-off制御が可能であることを確認した。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、ニトログリセリンの累積透過量の経  
時変化を示し、第2図は、血漿ニトログリセリン  
濃度の経時変化を示すものである。



第1図



第2図

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**